

Q：JACCRO CC-11に参加していませんでしたが、JACCRO CC-11のFOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法に関する初回投与開始規準、継続規準、減量規準を教えてください。

A：JACCRO CC-11の実施計画書では、以下の規準を設けておりました。

<FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の初回投与開始規準>

治療開始前日または当日の検査値及び臨床症状が「表 1 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法開始規準」を全て満たすことを確認すること。

症例登録後 14 日以内に「表 1 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法開始規準」を満たさず、プロトコル治療を開始できなかった場合は、投与前中止症例とする。

表 1 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法開始規準

項目	規準
白血球数	3,000/mm <sup>3</sup> 以上 12,000/mm <sup>3</sup> 未満
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	10.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
血中ビリルビン	施設基準値上限の 1.5 倍以下
AST	施設基準値上限の 2.5 倍以下 (肝転移を有する場合は 5 倍以下)
ALT	
血清クレアチニン	施設基準値上限の 1.5 倍以下
感染	感染を疑う 38.0℃以上の発熱がない
PT-INR	1.5 以下
下痢、口腔粘膜炎、皮疹	Grade 1 以下
蛋白尿	Grade 1 以下
血栓塞栓症	発現がみられない
出血	なし、あるいは軽度で治療を要さない
その他の非血液学的項目 (但し、便秘、食欲不振、悪心、脱毛、皮膚色素過剰、味覚異常、疲労、倦怠感、臨床検査値異常、その他担当医が投与を開始しても問題ないと判断した有害事象を除く)	Grade 1 以下

<FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の継続規準 (2~12 コース) >

2 コース以降において、コース開始前日または当日の検査値及び臨床症状が「表 2 FOLFOXIRI療法継続規準」ならびに「表 3 ベバシズマブ継続投与規準」を満たしていることを確認し、治療を継続する。

(1)「表 2 FOLFOXIRI療法継続規準」を満たさないが「表 3 ベバシズマブ継続投与規準」を満たす場合

FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の投与を延期する。ベバシズマブのみの投与は行わ

ない。

その場合、次回の投与予定日は7日後前後（前のコースのDay22前後）を推奨する。

(2) 「表2 FOLFOXIRI 療法継続規準」は満たすものの「表3 ベバシズマブ継続投与規準」を満たしていない場合

FOLFOXIRI 療法の投与のみを行い、ベバシズマブ投与をスキップする。

(3) 「表3 ベバシズマブ継続投与規準」に該当しない有害事象の発現により試験責任医師もしくは分担医師が必要と判断した場合にはベバシズマブの投与をスキップできる。

(4) 投与予定日から28日を超えても「表2 FOLFOXIRI 療法継続規準」を満たさない場合は、プロトコール治療を中止する。

表2 FOLFOXIRI 療法継続規準

項目	規準
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	10.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
血中ビリルビン	施設基準値上限の 1.5 倍以下
AST	施設基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移を有する場合は 5 倍以下）
ALT	
血清クレアチニン	施設基準値上限の 1.5 倍以下
感染	感染を疑う 38.0℃以上の発熱がない
末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー	Grade1 以下 Grade2：オキサリプラチンを 1 段階減量して FOLFOXIRI+ベバシズマブ Grade3：FOLFIRI+ベバシズマブ
その他の非血液学的項目 （但し、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、脱毛、皮膚色素過剰、味覚異常、疲労、倦怠感、臨床検査値異常、その他担当医が投与を開始しても問題ないと判断した有害事象を除く）	Grade 1 以下

※上記規準に該当しない有害事象の発現によりコース開始を延期した場合、有害事象が軽快/回復し、試験責任医師もしくは分担医師が投与開始可能と判断した場合に、投与開始できる。

※オキサリプラチン総投与量が 600mg/m<sup>2</sup> を超える症例については、被験者の安全確保の為、試験責任医師等の判断でオキサリプラチンの投与をスキップしてコースを開始することができる。

表3 ベバシズマブ継続投与規準

項目	規準
高血圧	Grade2 以下
蛋白尿	Grade1 以下
血栓塞栓症	発現がみられない
出血	なし、あるいは軽度で治療を要さない

### <5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法継続規準（13コース以降）>

前日または当日の検査値及び臨床症状が「表 4 5-FU+レボホリナート併用療法継続規準」ならびに「表 2 ベバシズマブ継続規準」を満たしていることを確認し、プロトコル治療を継続する。

- (1) 「表 4 5-FU+レボホリナート併用療法継続規準」を満たさないが「表 3 ベバシズマブ継続規準」を満たす場合

5-FU+レボホリナート併用療法の投与を延期する。ベバシズマブのみの投与は行わない。

その場合、次回の投与予定日は7日後前後（前のコースのDay22 前後）を推奨する

- (2) 「表 4 5-FU+レボホリナート併用療法継続規準」は満たすものの「表 3 ベバシズマブ継続規準」を満たしていない場合

5-FU+レボホリナート併用療法の投与のみ行い、ベバシズマブ投与をスキップする。

- (3) 「表 3 ベバシズマブ継続規準」に該当しない有害事象の発現により試験責任医師もしくは分担医師が必要と判断した場合にはベバシズマブの投与をスキップできる。

- (4) 投与予定日から28日を超えても「表 4 5-FU+レボホリナート併用療法継続規準」を満たさない場合は、プロトコル治療を中止する。

表 4 5-FU+レボホリナート併用療法継続規準

項目	規準
好中球数	1,500/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	10.0×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
血中ビリルビン	施設基準値上限の 1.5 倍以下
AST	施設基準値上限の 2.5 倍以下（肝転移を有する場合は 5 倍以下）
ALT	
血清クレアチニン	施設基準値上限の 1.5 倍以下
感染	感染を疑う 38.0℃以上の発熱がない
その他の非血液学的項目 （但し、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、脱毛、皮膚色素過剰、味覚異常、疲労、倦怠感、臨床検査値異常、その他担当医が投与を開始しても問題ないと判断した有害事象を除く）	Grade 1 以下

※上記規準に該当しない有害事象の発現によりコース開始を延期した場合、有害事象が軽快／回復し、試験責任医師もしくは分担医師が投与開始可能と判断した場合に、投与開始できる。

### <FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法中の減量規準>

- (1) FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法実施中に有害事象の程度が「表5 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の減量規準」に1つでも該当した場合は、「表2 FOLFOXIRI療法継続規準」を満たしたことを確認した後、「表5 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の減量規準」に従って、5-FU、イリノテカン、またはオキサリプラチンを1段階減量しプロトコール治療を実施する。
- (2) 各薬剤の減量用量は「表6 初回基準量と減量用量」に示す。
- (3) 各薬剤とも、減量後の再増量は行わない。
- (4) ベバシズマブの減量は行わない。

表5 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の減量規準

項目	5-FU	イリノテカン	オキサリプラチン
好中球減少 Grade4 (好中球数 $<500/mm^3$ )	減量せず	1段階減量	1段階減量
発熱性好中球減少 Grade3以上			
血小板減少 Grade3以上 (血小板数 $<5.0 \times 10^4/mm^3$ )			
Grade3以上の非血液毒性 (下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、疲労、末梢性感 覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーを除く)			
毒性による14日以上の投与延期			
口腔粘膜炎 Grade3以上	1段階減量	減量せず	減量せず
Grade2の下痢による2回目の休止 または Grade3以上の下痢	減量せず	1段階減量	減量せず
Grade2以上の 末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー	減量せず	減量せず	1段階減量

表6 初回基準量と減量用量

投与量	5-FU	イリノテカン	オキサリプラチン
初回基準量	2400 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	85 mg/m <sup>2</sup>
1段階減量用量	2000 mg/m <sup>2</sup>	125 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/m <sup>2</sup>
2段階減量用量	1600 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>

次ページに表5 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の減量規準のチャートを示す。

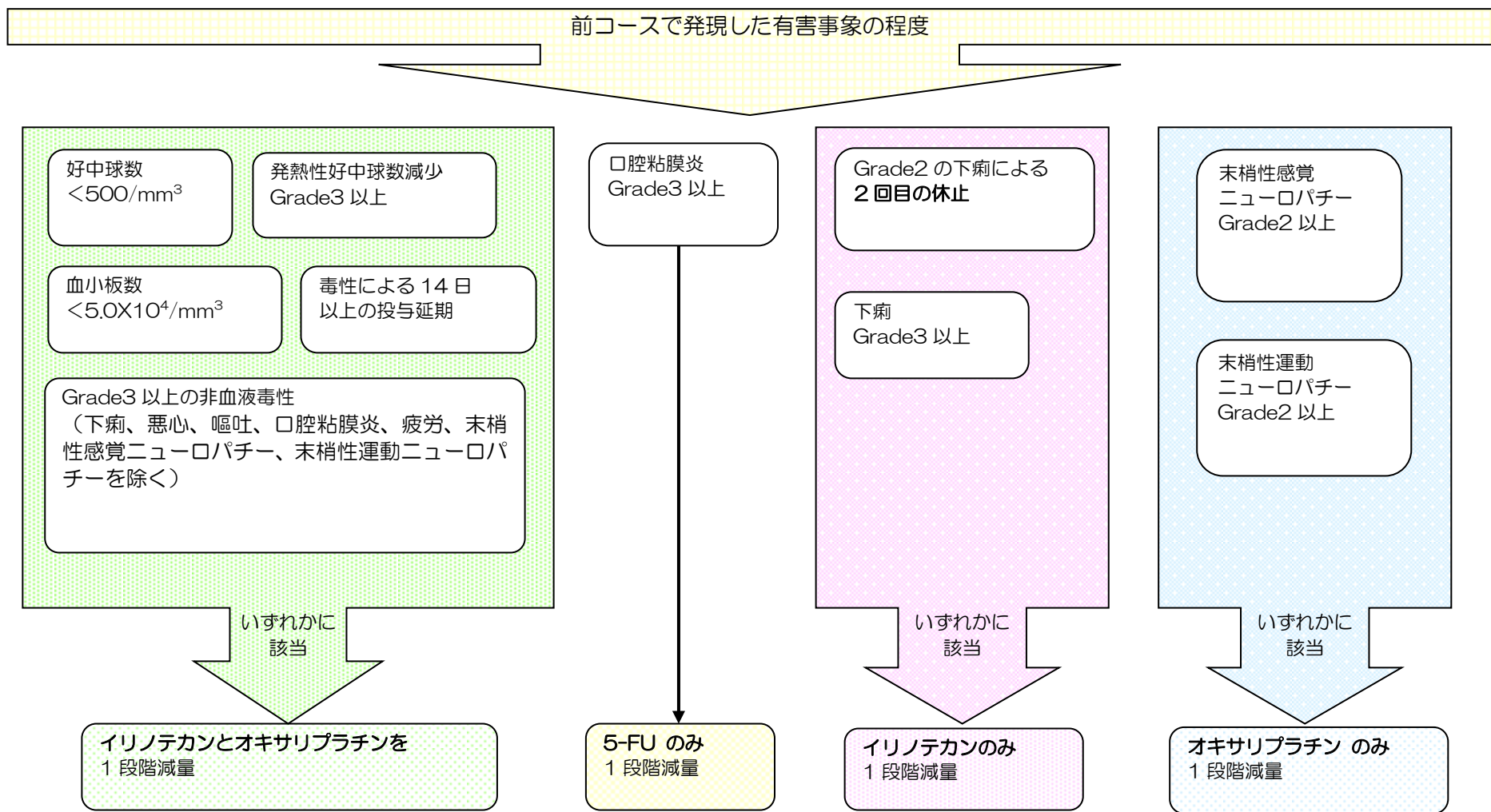


図 1 FOLFOXIRI+ベバシズマブ併用療法の減量規準（表 5 をチャートにしたもの）

<5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法減量規準>

- (1) 5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法実施中に有害事象の程度が「表7 5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法の減量規準」に1つでも該当した場合は、「表4 5-FU+レボホリナート併用療法継続規準」を満たすことを確認した後、「表7 5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法の減量規準」に従って、5-FUを1段階減量する。
- (2) 減量用量は「表8 初回基準量と減量用量」に示す。
- (3) 減量後の再増量は行わない。

表7 5-FU+レボホリナート+ベバシズマブ併用療法の減量規準

項目	5-FU
好中球減少 Grade4 (好中球数 $<500/mm^3$ )	1段階減量
発熱性好中球減少 Grade3以上	
血小板減少 Grade3以上 (血小板数 $<5.0 \times 10^4/mm^3$ )	
Grade3以上の非血液毒性 (下痢・悪心・嘔吐を除く)	
毒性による14日以上の投与延期	
Grade2の下痢による2回目の休止 または Grade3以上の下痢	

表8 初回基準量と減量用量

投与量	5-FU
初回基準量	2400 mg/m <sup>2</sup>
1段階減量用量	2000 mg/m <sup>2</sup>
2段階減量用量	1600 mg/m <sup>2</sup>